

(9)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

**0 275 961  
A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(2)

Anmeldenummer: **88100636.5**

(51)

Int. Cl.<sup>4</sup> **A61K 9/22 , A61K 9/52**

(22)

Anmeldetag: **19.01.88**

(30)

Priorität: **21.01.87 DE 3701625**

(43)

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**27.07.88 Patentblatt 88/30**

(84)

Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

(71)

Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM KG**

**D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)**

(84)

**BE CH DE ES FR GR IT LI LU NL SE AT**

(71)

Anmelder: **Boehringer Ingelheim International  
G.m.b.H**

**D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)**

(84)

**GB**

(72)

Erfinder: **Zierenberg, Bernd, Dr.  
Goethestrasse 1**

**D-6530 Bingen(DE)**

Erfinder: **Freund, Bernhard, Dr.**

**Karl-Domdey-Strasse 28**

**D-6535 Gau-Algesheim(DE)**

Erfinder: **Bendix, Dieter, Dr.**

**Veit-Stoss-Strasse 17**

**D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)**

Erfinder: **Entenmann, Günther, Dr.**

**Veit-Stoss-Strasse 17**

**D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)**

(54)

**Perorale Arzneimittelzubereitung mit verzögerter Wirkstofffreigabe.**

(57)

Die Erfindung betrifft eine perorale wirkstoffhaltige Arzneimittelzubereitung mit kontrollierter kontinuierlicher Wirkstofffreisetzung hergestellt aus einem Trägermaterial auf der Basis von biologisch abbaubaren cyclischen Carbonsäureestern, davon abgeleiteten Oligomeren und/oder Polymeren.

**EP 0 275 961 A2**

# Perorale Arzneimittelzubereitung mit verzögerter Wirkstofffreigabe

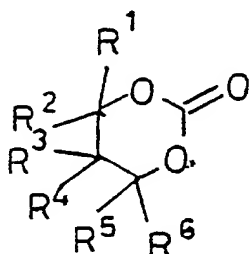
Die Erfindung betrifft perorale Arzneimitteldarreichungsformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung. Perorale Arzneimittelformen, auch mit verzögerter Wirkstofffreigabe, auf der Basis von polymeren Wirkstoffträgern sind in einer Vielzahl von Patentschriften beschrieben. Als polymere Trägerstoffe gelangen beispielsweise Polymere auf der Basis von Acrylsäuren, Cellulosen u.a. zum Einsatz. Als nachteilig wird hierbei empfunden, daß es sich bei den meisten Trägermaterialien um nichtphysiologische Substanzen handelt, die in eingehenden Studien auf ihre toxikologische Unbedenklichkeit untersucht werden müssen. Oligomere, Polymere und Copolymere von niederen Hydroxycarbonsäuren, insbesondere von Glycolsäure und Milchsäure, werden im Körper durch den natürlichen Stoffwechselkreislauf abgebaut und sind aus toxikologischer Sicht unbedenklich. Naht- und Implantationsmaterialien auf Basis dieser Polymere werden bereits seit längerem erfolgreich in der Chirurgie eingesetzt.

Parenterale Arzneimittelzubereitungen aus Copolymeren der Milch- und Glycolsäure werden beispielsweise in der Europäischen Patentanmeldung 26 599 wie auch in der DE-OS 20 51 580 offenbart. Es werden dort Arzneimittelzubereitungen aus diesen Polymeren beschrieben, die die Eigenschaft besitzen, den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum, d.h. zwischen 14 Tagen und einem Jahr abzugeben. Dies ist bei parenteralen Depotformen erwünscht, läßt jedoch aufgrund der langen Freisetzungsrates Arzneimittelzubereitungen auf Basis von Polymeren der Milch- und Glycolsäure für orale Arzneimittelzubereitungen als völlig ungeeignet erscheinen.

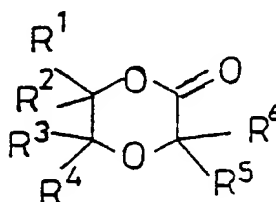
Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung eine perorale Applikationsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung vorzuschlagen, die aus einem toxisch unbedenklichem Polymermaterial besteht und gleichzeitig eine breite Variation der Freisetzungsrates unter Verwendung der gleichen "Basispolymere" ermöglicht.

Erfindungsgemäß wird eine wirkstoffhaltige perorale Applikationsform in Form einer Tablette, eines Pulvers, eines Granulates, einer Kapsel oder einer Pelletform auf Basis von biologisch abbaubaren cyclischen Carbonsäureestern, deren Oligomere, Co-Oligomere, deren Homo- und/oder Copolymeren mit einer kontinuierlichen Wirkstofffreigabe innerhalb von 24 Stunden vorgeschlagen.

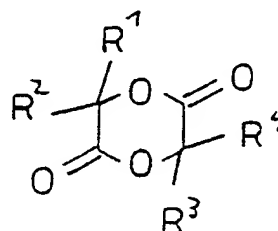
Geeignete Trägermaterialien oder Überzugsmaterialien hierfür sind 1,3-Dioxan-2-one der Struktur I, 1,4-Dioxan-2-one der Struktur II, Lactide der Struktur III und Lactone der Struktur IV



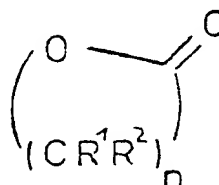
I



II



III



IV

In den Strukturformeln I bis IV können  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  gleich oder verschieden sein und Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 12, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Chlor, Brom oder Jod, Hydroxy, eine verzweigte oder unverzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Formylgruppe; eine

Acylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Carboxylgruppe, eine Aminogruppe, eine Alkylamino-, Dialkylamino- oder quartäre Aminogruppe mit bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, die wie eine Alkylgruppe substituiert sein kann, einen Formylrest, eine Acylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte oder unverzweigte Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen in der Alkoxygruppe, eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Hetarylgruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im Ringsystem und n eine der Zahlen 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 bedeuten. Unter Halogen wird ein Atom aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom oder Jod verstanden, bevorzugte Alkylgruppen sind, soweit nichts anderes angegeben, Methyl, Ethyl, Propyl, iso-Propyl, Butyl, tert.-Butyl, bevorzugte Arylgruppen sind Phenyl oder substituiertes Phenyl.

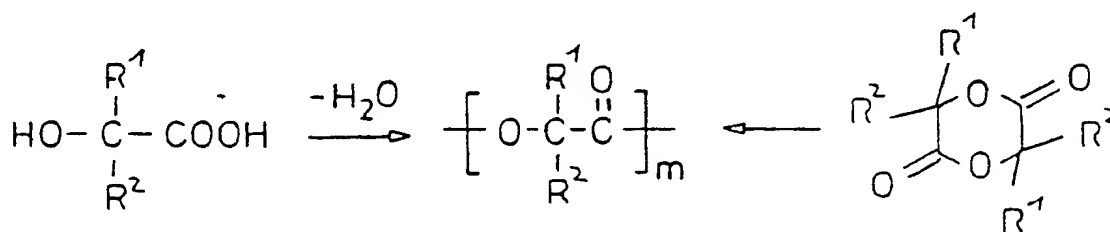
Geeignete Trägermaterialien bzw. Überzugsmaterialien sind die oben beschriebenen Lactone selbst, ihre Oligomeren und Co-Oligomeren mit Molekulargewichten bis 3000 sowie ihre Polymeren und Copolymeren mit Molekulargewichten bis zu 1,2 Mio.. Die Molekulargewichte beziehen sich auf das Zahlenmittel. Geeignete Trägermaterialien sind weiter Gemische der oben beschriebenen Lactone, ihrer Oligomeren und Co-Oligomeren, Polymeren und Co-polymeren untereinander.

Geeignete Trägermaterialien sind weiter Gemische der hier beschriebenen Lactone, Oligomeren und Polymeren mit anderen Polymeren wie Polyacrylaten, Polymethacrylaten, Polyestern, Polyamiden, Cellulosen und Stärken.

Einige der oben beschriebenen Lactone sowie die daraus hergestellten Oligomeren und Polymeren weisen Asymmetriezentren auf. Geeignete Ausgangsmaterialien zur Herstellung der Trägermaterialien sind die rechtsdrehenden Formen, die linksdrehenden Formen, die optisch inaktiven racemischen Formen, die optisch inaktiven meso-Formen sowie Gemische beliebiger Zusammensetzung aus den einzelnen Formen.

Co-Oligomere und Copolymere aus den beschriebenen Lactonen können wahlweise so hergestellt werden, daß die verschiedenen Monomereinheiten statistisch verteilt oder in Blöcken unterschiedlicher Länge in der Polymerkette auftreten. Geeignete Trägermaterialien sind sowohl statistische Co-Oligomere und Copolymere als auch Block-co-oligomere und -polymere.

Die beschriebenen Oligomere, Polymere und Copolymeren können auf verschiedene Arten hergestellt werden. In verschiedenen Patentschriften ist die Kondensation von Hydroxycarbonsäuren, in anderen Patentschriften die ringöffnende Polymerisation von Lactonen beschrieben, zum Beispiel:



Für die Verwendung als Trägermaterial für Arzneimittelzubereitungen ist die Herstellung der genannten Oligomeren, Polymeren und Copolymeren im allgemeinen nicht kritisch. Geeignet und damit Gegenstand der Erfindung sind die Oligomeren, Co-Oligomeren, Polymeren und Copolymeren unabhängig davon, ob sie durch Kondensation aus Hydroxysäuren und ihren Derivaten oder durch Polymerisation aus Lactonen hergestellt werden. Der Einfachheit halber werden die Oligomeren, Co-Oligomeren, Polymeren und Copolymeren als Polymere der Lactone bezeichnet, ohne daß damit auf die Herstellungsweise, den Polymerisationsgrad oder andere Eigenschaften Bezug genommen wird.

Bevorzugte Trägermaterialien bzw. Überzugsmaterialien sind Polymere und Copolymere aus Glycolid, L-Lactid, D,L-Lactid, D-Lactid, 1,4-Dioxanon und Caprolacton. Die Copolymeren können aus zwei oder mehreren Comonomeren aufgebaut sein. Der Gehalt an jedem Comonomeren kann zwischen 1 und 99% variieren.

Besonders bevorzugt Lactone sind

Glycolid

L-Lactid

D-Lactid

D,L-Lactid (Racemat)

meso-Lactid

Besonders bevorzugte Polymere sind

Poly-L-Lactid  
 Poly-D-Lactid  
 Poly-D,L-Lactid  
 Poly (L-Lactid-co-glycolid) mit  $\leq 55$  Mol-%  
 5 Glycolid  
 Poly (D,L-Lactid-co-glycolid) mit  $\leq 55$  Mol-%  
 Glycolid

Zur Erreichung der gewünschten Freigaberate können die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen beispielsweise nach den folgenden Verfahren hergestellt werden:

- 10 Ein wie zuvor definiertes Polymer oder Copolymer wird in einem leichtflüchtigen Lösungsmittel, wie z.B. Dichlormethan, gelöst bzw. suspendiert und mit dem Wirkstoff versetzt. (Bei diesen Herstellungsverfahren können selbstverständlich nur solche Polymere bzw. Copolymere verwendet werden, die sich in einem leichtverdampfbaren Lösungsmittel hinreichend auflösen oder zumindest aufquellen.) Die Löslichkeit eines Copolymers aus Glycolid und Lactid sinkt mit steigenden Glycolidanteil. Copolymere mit über 55 %  
 15 Glycolidanteil lösen sich nicht mehr in den in Frage kommenden leichtflüchtigen Lösungsmitteln. Die bei diesem Verfahren erhaltene Lösung oder Suspension wird zu einem Film ausgegossen und das Lösungsmittel entfernt. Anschließend wird der dabei entstehende Film unterhalb der Glastemperatur des jeweiligen Polymeren auf eine Korngröße zwischen 10 und 500  $\mu\text{m}$  vermahlt. Eine Auswahl der Korngröße ermöglicht eine zusätzliche Variation der Freisetzungsgeschwindigkeit. Das so erhaltene Pulver kann  
 20 entweder direkt zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln gefüllt werden. Das Verhältnis zwischen Polymeren und Wirkstoff ist in weiten Bereichen unkritisch und liegt zweckmäßigweise zwischen 0.1 und 20 %, bevorzugt 0.5 und 5 %. Wenn es erforderlich erscheint, können bei der Herstellung der Arzneimittelzubereitung, d.h. bei der Kaltvermahlung oder dem Tablettenpressen in der Pharmazie übliche Hilfsstoffe, wie z.B. Maisstärke, Lactose u.a., beigemischt werden. Bei der Kaltvermahlung kann das Massenverhältnis zwischen  
 25 wirkstoffhaltigem Polymerisat und Hilfsstoff innerhalb weiter Grenzen schwanken und etwa bei 10 : 1 bis 1 : 4 liegen.

Ein bevorzugtes Polymer ist ein Poly-DL-Lactid mit einem Polymerisationsgrad zwischen 4 und 6. Weitere bevorzugte Polymere sind Poly-L-Lactid mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 2.000, Poly-L-Lactid (MG ca. 43000), Poly-D,L-Lactid (MG ca. 36 3000), Copolymer D,L-Lactid/Glycolid 50/50 (MG ca.  
 30 8000) sowie ein Copolymer aus D,L-Lactid/Glycolid 75/25 mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 19 000.

Bei einer nach diesem Verfahren hergestellten oralen Arzneimittelzubereitung wird während der Verweildauer im Magen praktisch kein Arzneimittel freigesetzt, obwohl die Tablette im Magen sehr schnell in einzelne Partikel zerfällt. Die Freigabe erfolgt erst während der Darmpassage, d.h. im neutralen Milieu,  
 35 wobei dann der Arzneistoff innerhalb von drei bis zu 12 Stunden kontinuierlich freigesetzt wird. Die beschriebenen Eigenschaften eröffnen für die erfindungsgemäße Arzneimittelzubereitung die Möglichkeit einer pH-abhängigen, d.h. mit steigendem pH-Wert zunehmenden Freisetzung von Wirkstoffen, wie z.B. eine gezielte Wirkstofffreigabe im Darmtrakt. Ein Anwendungsgebiet ist beispielsweise auch die magensaftresistente Depottablette.

40 Niedermolekulares Poly-D,L-Lactid weist die höchsten Freigaberen auf. Die Freigabe kann durch Zumischung von höher molekularen Polymeren wie auch Copolymeren Lactiden bzw. Glycolide kontinuierlich verlängert werden, so daß eine individuelle Anpassung der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung an den Wirkstoff und an die Therapieerfordernisse möglich ist.  
 Im Gegensatz dazu bewirkt die Zumischung von anderen Polymeren, z.B. Polyacrylaten (z.B. Eudragit<sup>®</sup>NE  
 45 30 D) eine Erhöhung der Freisetzungsrates.

Ein weiterer Typ der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung sind Tabletten vom Matrixtyp. Zur Herstellung einer Matrixtablette wird der Wirkstoff zusammen mit dem Polymeren bzw. Copolymeren oder deren Gemisch, gegebenenfalls unter Verwendung geringer Mengen in der Pharmazie üblicher Hilfsstoffe, wie z.B. Magnesiumstearat, Aerosil u.a., nach bekannten Verfahren, z.B. aus einem durch Feuchtgranulation  
 50 gebildetem Granulat hergestellt oder aber auch durch Direktverpressung von Polymermaterial und Wirkstoff.

Nachfolgend sind einige Beispiele für Polymere und Copolymere genannt, welche sich zur Herstellung von Tabletten des Matrixtyps besonders eignen:

- Poly (L-lactid), Molekulargewicht zwischen 1000 und 5000 (bestimmt durch Endgruppentitration)  
 Poly (L-lactid), inhärente Viskosität zwischen 0,5 und 1,5  
 55 Poly (D,L-lactid) inhärente Viskosität zwischen 1,5 und 2,5  
 Poly (D,L-lactid-co-glycolid) 50:50, inhärente Viskosität zwischen 0,2 und 1,0  
 Poly (D,L-lactid-co-glycolid) 75:25, inhärente Viskosität zwischen 0,2 und 1,0  
 Besonders bevorzugt sind die nachfolgend aufgeführte Polymere und Copolymere

Poly-L-Milchsäure  $M = 2000$

Poly-L-lactid  $M_{vis} = 43.000$

Poly-D,L-lactid  $M_{vis} = 363.000$

Copolymere [Poly(D,L-Lactid-co-glycolid)] 50:50

- 5 Copolymere [Poly(D,L-Lactid-co-glycolid)] 75:25

Die dargestellte Auswahl trifft ebenfalls für andere in dieser Anmeldung beschriebenen Arzneimittelformen zu.

Diese Aufzählung ist beispielhaft zu verstehen, ohne die Erfindung dabei auf die genannten Polymeren oder Molekulargewichte oder inhärenten Viskositäten einzuschränken.

- 10 Die erfindungsgemäße Matrixtablette zeichnet sich durch einen sehr hohen Wirkstoffgehalt aus, der in Abhängigkeit vom Wirkstoff bis zu 90 % betragen kann. Als untere Grenze wird ein Gehalt von 40 % an Wirkstoff angesehen.

- Bei sehr aktiven Arzneimittelwirkstoffen ist es manchmal notwendig, geringere als die oben angegebenen Wirkstoffmengen in einer Matrixtablette zu verarbeiten; in diesem Fall ist es sehr vorteilhaft zusätzlich ein  
15 leicht löslichen Hilfsstoff, wie z.B. Lactose, oder auch in Wasser schlechter bzw. unlösliche Hilfsstoffe mitzuverarbeiten, um eine Wirkstofffreigabe innerhalb von 24 Stunden zu gewährleisten.

- Im Gegensatz zu den zuvor beschriebenen schnell zerfallenden Depottabletten erfolgt bei der erfindungsgemäßen Matrixtablette die Wirkstofffreisetzung bereits im Magenbereich. Neben der Polymerzusammensetzung bestimmt auch die Form der Matrixtablette das Freigabeverhalten. Eine Erhöhung des  
20 Molekulargewichtes bewirkt eine Verringerung der Freisetzungsrates.

- Eine weitere Ausführung der erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitung sind perorale Darreichungsformen mit einem retardierenden Überzug bestehend aus einem Homo- oder Copolymer analog - der zuvor beschriebenen Trägermaterialien der Strukturen I, II, III oder IV - bevorzugt aus einem Lactid/Glycolid Homo- oder Copolymeren, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Polymeren, wie z.B. wasserlöslichen  
25 Polymeren, wie z.B. Polyethylenglykol oder wasserquellbaren Polymeren wie z.B. Eudragit<sup>®</sup> NE 30 D.

- Die Technik zur Herstellung von retardierenden Überzügen ist dem Fachmann hinreichend bekannt und bedarf keiner besonderen Erläuterungen. So wird beispielsweise der Wirkstoff in Form von Pellets (ca. 1.0-1.6 mm) in einem Wirbelschichtgranulierer mit dem in einem geeigneten Lösungsmittel gelösten Polymer überzogen. Entsprechende Überzüge können auch nach dem Dragierkesselverfahren aufgebracht werden.  
30 Im allgemeinen beträgt die Menge des retardierenden Überzugs 3 bis 30 Gew.%, bevorzugt 5 bis 20 besonders bevorzugt 5 bis 10 Gew.%.

Die verwendete Sprühlösung besitzt im allgemeinen einen Polymeranteil von 5 bis 10 %.

- Die Freisetzung des Wirkstoffes beginnt wie zuvor bei der Matrixtablette beschrieben bereits im Magen und kann durch Veränderung des Molekulargewichts über einen längeren Zeitraum variiert werden. Durch  
35 Kombination mit anderen wasserlöslichen Polymeren, wie z.B. Polyethylenglykolen (z.B. Polyethylenglykol 6000), können die Freigaberaten variiert werden.

Gemäß einem weiteren Verfahren wird das feinteilige Polymermaterial mit dem Wirkstoff und gegebenenfalls mit Hilfsstoffen, wie z.B. Lactose, vermischt und anschließend extrudiert.

- Die wirkstoffhaltigen Extrudate, z.B. Stäbchen, werden dann zu geeigneten galenischen Darreichungsformen weiterverarbeitet. Die nach dem sogenannten Extrusionsverfahren hergestellten Arzneimittel besitzen den  
40 Vorteil, daß bei ihrer Herstellung keine Lösungsmittel verwendet werden müssen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen eignen sich außerdem zur Stabilisierung bestimmter Wirkstoffe in Arzneimitteln.

- Einige pharmazeutische Wirkstoffe aus der Gruppe der Sympathikomimetika des Phenylethylamin-Typs  
45 neigen bei der Lagerung zu oxidativer Veränderung; insbesondere bei Feuchtezutritt können leicht bis stärker verfärbte Produkte entstehen. Erfahrungsgemäß sind derartige Veränderungen bei neutralem bis alkalischem pH-Wert gegenüber dem sauren Milieu begünstigt.

- Säurezusatz zu derartigen Arzneimitteln ist nicht in jedem Falle das Mittel der Wahl. Polymere der Milchsäure hingegen, die unter Wasserzutritt hydrolytisch bis zum Monomer gespalten werden, können hier  
50 als latentes, bedarfsgesteuertes Säurereservoir fungieren.

Ein Tablettengranulat, mit 7.5 % m-Proterenolsulfat (Warenzeichen: Alupent) verfärbt sich innerhalb von 48 Stunden, wenn es auf Granulatfeuchte verschlossen auf ca. 60°C gehalten wird. Ein gleichartiges Granulat, dem 5 % (Poly-L-Milchsäure), Molekulargewicht 2000, zugesetzt wurde, zeigt unter gleichartigen Bedingungen keine Verfärbung.

- 55 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern ohne sie jedoch einzuschränken.

## Beispiel 1

Poly-D,L-Lactid (Polymerisationsgrad 4 bis 6), wird mit Methylenchlorid aufgenommen und mit 1 Gew.-% Clonidin-Base versetzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der entstandene Film kalt vermahlen. Das erhaltene Mahlgut wird durch Siebung zu einer log-normalen Verteilung, z.B. mit den Parametern ( $d_z = 80\mu\text{m}$ ,  $\sigma 0,23$ ) ( $d_z$  mittlerer Durchmesser der Teilchen,  $\sigma$  Standardabweichung) zusammengestellt und die Freigabe des Clonidins mittels HPLC im USP Tester XVII vermessen. Bei der Bestimmung der Freigaberate des Clonidins aus diesem oligomerem Poly-Lactid wird in der Magensaftphase (pH 1,2; Verweildauer 1h) praktisch kein Arzneistoff freigesetzt, erst bei Übergang in den Darmsaft erfolgt dann die Freigabe des Arzneistoffes. In Tab. 1 sind die prozentualen Freigabedaten an Clonidin über einen Beobachtungszeitraum von 6 Stunden dargestellt.

Tabelle 1: Freigabedaten der Charge We T 66 im modifizierten USP Tester XVII

	0,25 h	0,6	% des freigegebenen
	1 h	0,8	Wirkstoffs
	2 h	29,8	
	4 h	55,6	
	6 h	70,8	

## Beispiel 2: Matrixtabletten

Theophyllin-Polymergranulat erhalten durch Feuchtgranulation mit organischem Lösungsmittel Herstellung der Tabletten: Exzenterpresse EKO, Stempel: 12 mm  $\varnothing$  flach, Facette gewölbt. Bestimmung der Freisetzungsrates: USP 21 Tester, Paddle Modell, 100 bzw. 150 UpM, Puffer pH 1,2, pH 6,5

## A

5

ZusammensetzungFreigabe

10	a)	Theophyllin 80%	1h	18,5%
		Poly(-D,L-lactid) 20%	3h	31,3%
		Mg.-stearat 0,3%	5h	40,1%
		Aerosil 0,3%	7h	47,1%
		Dichlormethan 40ml		

15 Bemerkungen: Tabletten sehen nach der Freigabe unverändert aus, sehr hart.  
Best. wurde bei 100 UpM durch geführt

20	b)	Theophyllingranulat	Theophyllin 80%	1h	21,1%
		äußere Phase: Mg.-stearat 0,3%	Poly(D,L-lactid-co-glycolid) 50:50/20%	3h	36,0%
		Aerosil 0,3%		5h	46,6%
			Dichlormethan 20ml	7h	55,4%

25

Bemerkungen: Nach der Freigabe sehen die Tabletten unverändert aus, sehr hart.  
Best. bei 100 UpM durch geführt

30	c)	Theophyllingranulat	Theophyllin 80%	1h	24,3%
		(0,8-1,0mm)	Poly(D,L-lactid-co-glycolid) 75:25/20%	3h	42,8%
		äußere Phase: Mg.-stearat 1,0%		5h	54,9%
		Aerosil 0,3%	Dichlormethan 50ml	7h	64,3%

35

Best. wurde bei 150 UpM durchgeführt.

40		Theophyllingranulat	Theophyllin 80%	1h	23,8%
		(kleiner 0,3mm)	Poly(D,L-lactid)	3h	40,7%
			Dichlormethan 40 ml	5h	52,3%
			Aethanol 10 ml	7h	61,2%

Bemerkungen: Die Tabletten waren nach der Freigabe noch stabil. Best. wurde bei 150 UpM durchgeführt.

45

Härte 1 Härte 2

50		Theophyllingranulat 100%	Theophyllin 80%	1h	25,3%	21,1%
		(kleiner 0,3mm)	Poly-L-lactid, M ca 2000	3h	63,0%	44,3%
			Dichlormethan 20ml	5h	86,2%	61,5%
				7h	95,6%	74,8%

Bemerkungen: Die Tabletten sind nach der Freigabe unverändert, Best. wurde bei 150 UpM durchgeführt.

55 Härte 1 = 140 kN, Härte 2 = 150 kN

5

## Beispiel 3

POLYLACTIDE zum Überziehen von peroralen Darreichungsformen

(allein sowie in Kombination mit anderen Polymeren:

10 Polyethylenglykol 6000, Eudragit<sup>K</sup> NE 30 D. Die Angaben beziehen sich auf Trockensubstanz)

Wirkstoff: Theophyllin  
 Überzogene Form: gerundete Pellets mit ca. 80 % Wirkstoff Größe:  
 15 ca. 1,0-1,6mm  
 Sprühung/Gerät: WST 1  
 Lösungsmittel: Methylenchlorid  
 Ansatzgröße: ca. 1,2 kg  
 Sprühlösung: jeweils 5 % Polymer (falls nicht anders angegeben)  
 20 In vitro-Prüfmethode: USP21 Tester (Paddle) 150 upm Puffer pH 1,2/pH 6,5

25	Polymerzusammensetzung	Freigabe		
		Überzug	5 %	10 %
30	1.0. Poly-L-lactid, MG ca. 2000 100 %	1h		43,8%
		3h		91,7%
		5h		97,5%
		7h		98,5%
35	1.1. Poly-L-lactid MG ca. 2000 75 % Eudragit NE30D 25%	1h	12,5%	22,8%
		3h	33,5%	44,2%
		5h	52,5%	56,6%
		7h	68,4%	65,7%
40	1.2. Poly-L-lactid MG ca. 2000 50 % Eudragit NE30D 50%	1h	10,3%	16,5%
		3h	30,1%	37,9%
		5h	51,2%	51,9%
		7h	66,3%	61,8%
50	1.3. Poly-L-lactid MG ca. 2000 75 % Polyethylenglykol 6000 25 %	1h		100,0%
		3h		
		5h		
		7h		

55



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

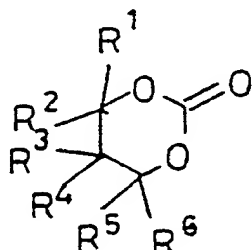
			Überzug	5%	10%
1.4. Poly-L-lactid 50%					
		1h			100,0%
	Polyethylenglykol 6000 50 %	3h			
		5h			
		7h			
2.0. Poly-L-Lactid inh. Visk.					
	0,9 dl/g 100 %	1h			55,6%
		3h			87,6%
		5h			94,5%
		7h			96,8%
2.1. Poly-L-Lactid inh. Visk.					
	0,9 dl/g 94 %	1h		1,1%	0,9%
		3h		2,9%	2,3%
	Eudragit NE30D 6%	5h		4,8%	1,9%
		7h		6,5%	3,7%
2.2. Poly-L-Lactid inh. Visk.					
	0,9 dl/g 88 %	1h		3,7%	0,7%
		3h		7,9%	1,9%
	Eudragit NE30D 12 %	5h		11,9%	3,2%
		7h		15,5%	4,6%
2.3. Poly-L-Lactid inh. Visk.					
	0,9 dl/g 75 %	1h		1,3%	1,3%
		3h		3,0%	2,3%
	Eudragit NE30D 25%	5h		4,7%	3,2%
		7h		6,3%	4,0%
Bemerkungen: Lacklösung 4 %ig					
2.4. Poly-L-Lactid inh. Visk.					
	0,9 dl/g 50 %	1h		1,5%	1,1%
		3h		3,5%	2,4%
	Eudragit NE30D 50%	5h		5,5%	3,6%
		7h		7,7%	5,0%
Bemerkungen: Lacklösungen 3%ig					
2.5. Poly-L-Lactid inh. Visk.					
	0,9 dl/g 75 %	1h		78,1%	20,9%
		3h		94,3%	48,4%
	Polyethylenglykol 6000 25%	5h		97,5%	64,9%
		7h		98,5%	75,6%

	% Überzug	5 %	10 %
5			
2.6 Poly-L-Lactid inh. Visk.	1h		100,0%
0,9 dl/g	3h		
	5h		
10	7h		

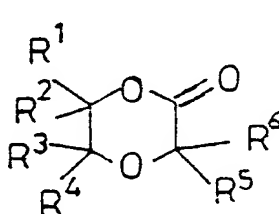
Alle %-Angaben beziehen sich auf den tatsächlich gefundenen Gesamtgehalt.  
 Beispiel 3 veranschaulicht die Freigaberraten bei 5 und 10 %igem Überzug.  
 15 Die aufgeführten Polymeranteile ergeben in der Summe 100 %.

### Ansprüche

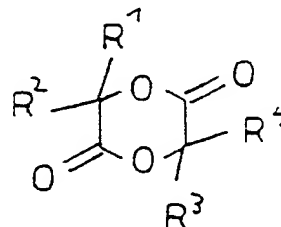
- 20 1. Perorale wirkstoffhaltige Arzneimittelzubereitung mit kontrollierter, verzögerter Wirkstofffreigabe, gekennzeichnet durch ein Trägermaterial oder Überzugsmaterial auf der Basis von biologisch abbaubaren cyclischen Carbonsäureestern, ihren Oligomeren, ihren Co-Oligomeren, ihren Polymeren und/oder Copolymeren sowie deren Gemische.
2. Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch ein Trägermaterial oder  
 25 Überzugsmaterial auf der Basis von cyclischen Carbonsäureestern der allgemeinen Formel



I

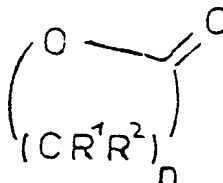


II



III

und/oder



IV

worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> gleich oder verschieden sein können, und Wasserstoff, eine verzweigte oder unverzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylgruppe mit 1 bis 12, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, die gegebenenfalls durch Halogen, bevorzugt Chlor, Brom oder Jod, Hydroxy, eine verzweigte oder unverzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Formylgruppe, eine Acylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine Carboxylgruppe, Amino, Alkylamino, Dialkylamino oder eine quartäre Aminogruppe substituiert sein kann, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, die wie eine Alkylgruppe substituiert sein kann, einen Formylrest, eine Acylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, eine verzweigte

oder unverzweigte Alkoxy-carbonylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen eine gegebenenfalls substituierte Aryl- oder Hetarylgruppe mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im Ringsystem und n eine der Zahlen 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, oder 10 bedeuten können, ihren Oligomeren, ihren Co-Oligomeren, ihren Polymeren und/oder Copolymeren sowie deren Gemische

5 und

gegebenenfalls einem Zusatz von pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffen.

3) Perorale Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff oder eine verzweigte oder unverzweigte gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatome, bevorzugt Methyl, Ethyl, n-Propyl oder iso-  
10 Propyl, bedeuten können.

4. Perorale wirkstoffhaltige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, 2 oder 3, gekennzeichnet durch ein Trägermaterial oder Überzugsmaterial auf der Basis von Glycolid und/oder Lactid, deren Oligomere und Co-Oligomere mit Molekulargewichten bis 3000 und/oder deren Polymere mit Molekulargewichten bis zu 1,2 Mio., und gegebenenfalls einem Zusatz von pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffen.

15 5. Perorale wirkstoffhaltige Arzneimittelzubereitung nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, gekennzeichnet durch ein Trägermaterial oder Überzugsmaterial ausgewählt aus der Gruppe Glycolid, L-Lactid, D-Lactid, D,L-Lactid, meso-Lactid, Poly-L-Lactid, Poly-D-Lactid, Poly-D,L-Lactid, Poly(L-Lactid-co-glycolid) und Poly(D,L-Lactid-co-glycolid) oder einer oder mehrerer Kombination daraus.

6. Perorale wirkstoffhaltige Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen wasserlöslichen Zusatz oder Hilfsstoff.

7. Perorale wirkstoffhaltige Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, gekennzeichnet durch den Zusatz eines wasserqueillbaren oder wasserlöslichen Polymers oder Copolymers.

8. Perorale wirkstoffhaltige Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 in Form einer Tablette, einer Kapsel, eines Pellets oder eines Granulats.

25 9. Verfahren zur Herstellung einer peroralen wirkstoffhaltigen Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man das Trägermaterial zusammen mit 0,1 bis 20 % Wirkstoff in einem leichtflüchtigen Lösungsmittel löst bzw. suspendiert, zu einem Film ausgießt und trocknen läßt, diesen anschließend auf eine Korngröße von 50 bis 500  $\mu\text{m}$  vermahlt und das erhaltene Pulver, gegebenenfalls unter Zusatz von üblichen Hilfsstoffen, in Kapseln füllt oder zu Tabletten verpreßt.

30 10. Verfahren zur Herstellung einer peroralen wirkstoffhaltigen Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man das Trägermaterial zusammen mit dem Wirkstoff, gegebenenfalls unter Zusatz von Hilfsstoffen sowie nach Granulation zu Tabletten verpreßt.

11. Verfahren zur Herstellung einer peroralen wirkstoffhaltigen Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung, hergestellt aus dem Trägermaterial und einem organischen Lösungsmittel, auf ein Granulat oder Pellet so aufbringt, daß der Anteil des Überzuges zwischen 3 und 30, bevorzugt 5 bis 15 Gew.% beträgt.

12. Verfahren zur Herstellung einer peroralen wirkstoffhaltigen Arzneimittelzubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das feinteilige Polymermaterial, gegebenenfalls pharmazeutisch unbedenkliche Hilfsstoffe und der Wirkstoff vermischt und anschließend extrudiert wird.

40

45

50

55



(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Veröffentlichungsnummer:

**0 275 961**  
**A3**

(12)

# **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: **88100636.5**(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 9/22, A61K 9/52**(22) Anmeldetag: **19.01.88**(30) Priorität: **21.01.87 DE 3701625**(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**27.07.88 Patentblatt 88/30**(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE**(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
Recherchenberichts: **22.11.90 Patentblatt 90/47**

(71) Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM KG**  
**Postfach 200**  
**D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)**  
(84) **BE CH DE ES FR GR IT LI LU NL SE AT**

Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM**  
**INTERNATIONAL GmbH**  
**Postfach 20**  
**D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)**  
(84) **GB**

(72) Erfinder: **Zierenberg, Bernd, Dr.**  
**Goethestrasse 1**  
**D-6530 Bingen(DE)**  
Erfinder: **Freund, Bernhard, Dr.**  
**Karl-Domdey-Strasse 28**  
**D-6535 Gau-Algesheim(DE)**  
Erfinder: **Bendix, Dieter, Dr.**  
**Veit-Stoss-Strasse 17**  
**D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)**  
Erfinder: **Entenmann, Günther, Dr.**  
**Veit-Stoss-Strasse 17**  
**D-6507 Ingelheim am Rhein(DE)**

(54) **Perorale Arzneimittelzubereitung mit verzögerter Wirkstofffreigabe.**

(57) Die Erfindung betrifft eine perorale wirkstoffhaltige Arzneimittelzubereitung mit kontrollierter kontinuierlicher Wirkstofffreisetzung hergestellt aus einem Trägermaterial auf der Basis von biologisch abbaubaren cyclischen Carbonsäureestern, davon abgeleiteten Oligomeren und/oder Polymeren.

**EP 0 275 961 A3**



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 88 10 0636

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
X	FR-A-2070153 (E.I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY) * das ganze Dokument *	1-12	A61K9/22 A61K9/52
D	& DE-A-2051580 ---		
X	DE-A-2824112 (GARCHING INSTRUMENTE) * Seite 11, Zeile 35 - Seite 12, Zeile 9; Ansprüche 1-44 *	1-12	
X	EP-A-58481 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES PLC) * Ansprüche 1-23 *	1-12	
X	EP-A-147335 (LABORATOIRES D'HYGIENE ET DE DIETETIQUE L.H.D.) * das ganze Dokument *	1-3, 6-10, 12	
A	FR-A-2390962 (ETHICON INC.) * Ansprüche 1-13 * -----	1-12	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 06 SEPTEMBER 1990	Prüfer SIATOU, E.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument I : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPO FORM 1503 03.82 (P0403)